

AN - 111-097243 (Amended) XP-002178026
 IS - 111-11
 TI - Preparation of (heterocyclalalkylthio- or -sulfinyl)diphenylimidazoles as antiulcer and antiinflammatory agents
 IN - Tsuji M; Inoue T; Ikesue K; Fujimoto N; Noda K
 CS - Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.; Japan (JP)
 LA - Jap
 DT - Patent
 PN - JP1040467 A 198902 10 [JP01040467
 AP - JP1987/196117 19870804 [1987JP-0196117]
 PCL - C07D-233/84; C07D-401/12; C07D-403/12; A61K-031/415; A61K-031/445
 SC - S28-009/1982
 SX - S01/1982
 IT - 2349-58-8 (C15H12N2S):
 (S-alkylation of, with (chloromethyl)pyridine)
 - 6959-47-3 (C6H6ClN.ClH):
 (S-alkylation by, of diphenylmercaptoimidazole)
 - 112058-73-8P (C21H17N3S); 112058-79-4P (C21H17N3OS);
 113703-20-1P (C24H23N3O2S); 122223-76-1P (C22H25N3OS);
 122223-77-2P (C22H25N3O2S); 122223-78-3P (C21H23N3OS);
 122223-79-4P (C21H23N3O2S); 122223-80-7P (C21H23N3S); 122223-81-8P
 (C21H23N3OS); 122223-82-9P (C30H33N3S); 122223-83-0P (C29H32N4S);
 122223-84-1P (C30H33N3OS); 122223-85-2P (C24H23N3OS); 122223-86-3P
 (C23H25N3OS); 122223-87-4P (C23H25N3O2S); 122223-88-5P
 (C23H27N3S); 122223-89-6P (C22H26N4S); 122223-90-9P
 (C21H15Cl2N3S); 122223-91-0P (C21H15Cl2N3OS); 122223-92-1P
 (C24H21Cl2N3OS); 122223-93-2P (C21H21Cl2N3OS); 122223-94-3P
 (C24H21Cl2N3O2S); 122223-95-4P (C21H21Cl2N3S); 122223-96-5P
 (C29H30Cl2N4S); 122223-97-6P (C21H15F2N3S); 122223-98-7P
 (C21H15F2N3OS); 122223-99-8P (C24H21F2N3OS); 122224-00-4P
 (C24H21F2N3O2S); 122224-01-5P (C21H21F2N3OS); 122224-02-6P
 (C29H30F2N4S); 122224-03-7P (C21H21F2N3S); 122224-04-8P
 (C23H21N3O2S); 122224-05-9P (C23H21N3O3S); 122224-06-0P
 (C23H21N3O3S); 122224-07-1P (C23H21N3O3S); 122224-08-2P
 (C26H27N3O3S); 122224-09-3P (C26H27N3O4S); 122224-10-6P
 (C23H27N3O3S); 122224-11-7P (C23H27N3O4S); 122224-12-8P
 (C24H29N3O2S); 122224-13-9P (C24H29N3O4S); 122224-14-0P
 (C31H36N4O2S):
 (prepn. of, as antiulcer and antiinflammatory agent)
 - -Inflammation inhibitors; -Ulcer inhibitors-:
 ((heterocyclalalkylthio- or -sulfinyl)diphenylimidazoles)
 KW - phenylimidazole heterocyclalalkylthio prepn antiulcer
 antiinflammatory; imidazole heterocyclalalkylthio prepn antiulcer
 antiinflammatory; pyridylmethylthioimidazole deriv prepn antiulcer
 antiinflammatory

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-40467

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)2月10日

C 07 D 233/84
401/12
403/12
// A 61 K 31/415
31/445

2 3 3
2 0 7
A C L
A B E

7624-4C
6761-4C
6761-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 新規な置換ジフェニルイミダゾール誘導体

⑯ 特 願 昭62-196117

⑰ 出 願 昭62(1987)8月4日

| | | | |
|---------|----------|-----|--------------------|
| ⑱ 発 明 者 | 辻 | 正義 | 佐賀県鳥栖市曾根崎町992の13 |
| ⑱ 発 明 者 | 井 上 | 寿 孝 | 福岡県久留米市津福本町1473の10 |
| ⑱ 発 明 者 | 池 末 | 公 一 | 佐賀県佐賀郡諸富町大字山領193の1 |
| ⑱ 発 明 者 | 藤 本 | 典 行 | 佐賀県鳥栖市桜町1175の3 |
| ⑱ 発 明 者 | 野 田 | 寛 治 | 福岡県筑紫野市大字常松320の93 |
| ⑲ 出 願 人 | 久光製薬株式会社 | | 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 |

明細書

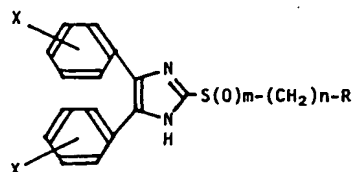
な酸付加塩。

1. 発明の名称

新規な置換ジフェニルイミダゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、mは0又は1を、nは1～4の整数を、Rは複素環基又は環状アミノ基を意味する。(ただしn=2のとき、Rは2-ピリジル基を除く))で表わされる置換ジフェニルイミダゾール誘導体及びその医薬として有用

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はすぐれた抗潰瘍作用及び抗炎症作用を有する医薬品として有用な新規な置換ジフェニルイミダゾール誘導体に関するものである。

従来の技術

置換ジフェニルイミダゾール誘導体に関しては、特開昭52-23076において、4,5-ジフェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチルチオ)-イミダゾール等が抗炎症作用を有していることが例示されている。特開昭55-92375には抗炎症及び抗アレルギー作用を有する4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(2-プロピニルスルフィニル)-イミダゾール等が開示されている。また、Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 61, 69(1969)には2-(2-(4,5-ジフェニルイミダゾール-2-イル)チオ)エチルピリジンが報告されている。し

かしながら本発明の置換ジフェニルイミダゾール誘導体に関しては全く開示がなく、それを示唆する記載もない。ましてや抗潰瘍作用を有することはもちろん知られていない。

発明が解決しようとする問題点

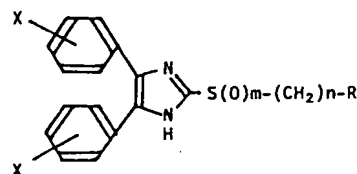
近年、潰瘍又は胃酸分泌過多の治療には、従来の抗コリン薬及びヒスタミン H_2 拮抗薬と作用を異にし、壁細胞の分泌膜上でプロトンポンプを抑制し、それにより各種酸分泌刺激物による酸分泌を非競合的に抑制するといわれる($H^+ + K^+$) ATPase 阻害剤が注目されている。特にそれらは塩基性という特性から壁細胞内に長時間留まる傾向にあり、そのため作用の持続時間が極めて長く、また蓄積効果も発現することも示されている。しかしながらやはり治療後も再発は認められており、また長期にわたる酸分泌の低下は各種の副作用をもたらす可能性も示唆されているのが現状である。

従って、本発明の目的はできるだけ潰瘍再発を防ぎ、より副作用の少ない抗潰瘍作用を有す薬剤

として、又は抗炎症作用を有する薬剤として有用な新規置換ジフェニルイミダゾール誘導体を提供することにある。

問題を解決するための手段

本発明の置換ジフェニルイミダゾール誘導体は下記一般式(1)



(1)

(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、mは0又は1を、nは1～4の整数を、Rは複素環基又は環状アミノ基を意味する。(ただしn=2のとき、Rは2-ピリジル基を除く))で表わされる置換ジフェニルイミダゾール誘導体及びその医薬として有用

な酸付加塩に関するものである。

上記一般式(1)について具体的に説明する。ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の炭素数1～6個のアルキル基を、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数1～6個のアルコキシ基を、複素環基とは無置換又は3個以下の置換基により置換された(置換基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、iso-ペンチル基等の炭素数1～6の低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基)ピリジル基、ピリミジル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基等を、環状アミノ基とはピペリジノ基、ピロリジノ基、モルホリノ基、ピペラジノ基、ピベコリノ基、ピロリドン基等の窒素原子又は酸素原子を含有してもよい5又は6員の環状

アミノ基(さらにメチル基、エチル基等の炭素数1～4個のアルキル基、ベンジル基等のフェニル-C₁₋₄-アルキル基、アセチル基、プロピオニル基等の炭素数2～6個のアルカノイル基等によって置換されてもよい)を意味する。

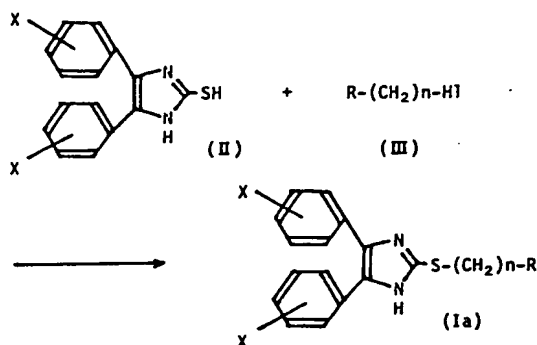
又、医薬として許容される酸の付加塩は、これらに限定されるものではないが塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機塩及びマレイン酸、フマル酸、シユウ酸、コハク酸、マロン酸、乳酸、クエン酸等の有機塩である。

一般式(1)で示される化合物やその酸付加塩を医薬として用いる場合は、そのまましくは自体公知の賦形剤と共に錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤などの適宜の剤形として経口的又は非経口的に安定に投与することができる。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常胃・十二指腸潰瘍の治療剤として経口投与する場合は、化合物(1)又はそれらの酸付加塩を1回量1～200mg程度、1日約1～3回程度投与するのが好都合

である。

次に本発明化合物の製造法について述べる。本発明の化合物は、下記に記載する方法によって収率よく得ることができるが、本製造法のみに限定されるものではない。尚、一般式(Ⅱ)、(Ⅲ)で表わされる出発原料は一般的に知られた公知の方法(例えば、Zhur Obshchei Khim., 31, 1093(1961), J. Med. Chem., 28(9), 1169(1985))によって容易に合成することができる。

製造法



を得ることができる。

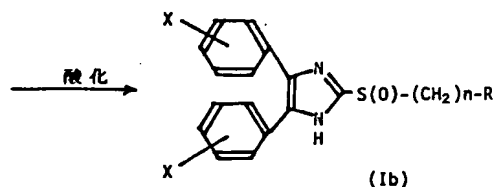
実施例

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。勿論、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

実施例 1

4,5-ジフェニル-2-メルカプトイミダゾール7.57g及び2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩5.50gをメタノール300mlに加えた。さらに水24mlに溶解させたNaOH 2.4gの水溶液を加えた後、5時間還流を行った。次いでメタノールを減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出し水洗い、乾燥させた後酢酸エチルを減圧留去し、4,5-ジフェニル-2-(2-ピリジルメチル)チオ-イミダゾール6.0gを得た。

| | |
|-------|---|
| 融 点 | 154~155℃ |
| 元素分析値 | C ₂₁ H ₁₇ N ₃ Sとして |
| 計 算 値 | C:73.44 H:4.99 N:12.23 |
| 実 測 値 | C:73.55 H:4.99 N:12.03 |



(式中、X、n、Rは前記と同じ意味を有し、IIIはハロゲン原子を意味する)

一般式(Ⅱ)で表わされる化合物と一般式(Ⅲ)で表わされる化合物を、メタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒中、20~120℃にて、1~48時間反応させることにより(Ia)が得られる。この反応はさらに水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のような適当な塩基の存在下においても実施される。さらに(Ia)をジクロロメタン、クロロホルム等の有機溶媒中、m-クロロ過安息香酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、過マンガン酸カリウム等の通常使用する酸化剤で-15~30℃にて5分~24時間反応させることにより(Ib)

実施例 2

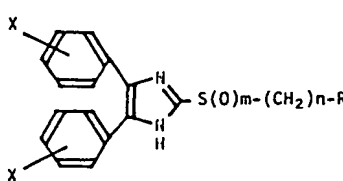






4,5-ジフェニル-2-(2-ピリジルメチル)チオ-イミダゾール2.3gをクロロホルム30mlに溶解させ、温度を0℃に維持しながらm-クロロ過安息香酸1.0gを加え、さらに0℃で15分間攪拌した。次いで飽和NaHCO₃水で洗浄し、乾燥させた後、クロロホルムを減圧留去し、4,5-ジフェニル-2-(2-ピリジルメチル)スルフィニル-イミダゾール1.7gを得た。

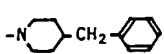
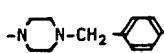
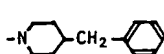
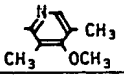
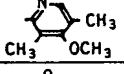




| | |
|-------|--|
| 融 点 | 205~207℃ |
| 元素分析値 | C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ Sとして |
| 計 算 値 | C:70.17 H:4.77 N:11.69 |
| 実 測 値 | C:69.98 H:4.80 N:11.77 |



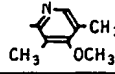
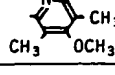


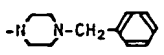


実施例 3~42

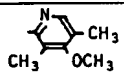
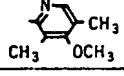

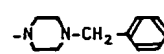





実施例1、2の方法に準じて次表の本発明化合物を合成した。

特開昭64-40467(4)

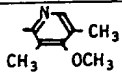
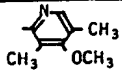




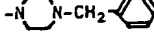
|  <p>(I)</p> | | | | | |
|--|---|---|---|---|---------|
| 実施例 No | X | m | n | R | 融点 (℃) |
| 3 | H | 0 | 3 |  | 138~139 |
| 4 | H | 1 | 3 |  | 102~104 |
| 5 | H | 0 | 2 |  | 110~112 |
| 6 | H | 1 | 2 |  | 172~173 |
| 7 | H | 0 | 2 |  | 105~107 |
| 8 | H | 1 | 2 |  | 115~117 |

| 実施例 No | X | m | n | R | 融点 (℃) |
|-----------|---|---|---|---|---------|
| 9 | H | 0 | 3 |  | 153~155 |
| 10 | H | 0 | 3 |  | 146~147 |
| 11 | H | 1 | 3 |  | 133~135 |
| 12 | H | 0 | 1 |  | 134~136 |
| 13 | H | 1 | 1 |  | 165~167 |
| 14 | H | 0 | 4 |  | 133~135 |
| 15 | H | 1 | 4 |  | 117~119 |
| 16 | H | 0 | 3 |  | 140~142 |
| 17 | H | 0 | 3 |  | 152~155 |

| 実施例 No | X | m | n | R | 融点 (℃) |
|-----------|------|---|---|---|---------|
| 18 | 4Cl- | 0 | 1 |  | 90~94 |
| 19 | 4Cl- | 1 | 1 |  | 215~217 |
| 20 | 4Cl- | 0 | 1 |  | 194~195 |
| 21 | 4Cl- | 1 | 1 |  | 222~223 |
| 22 | 4Cl- | 0 | 2 |  | 151~153 |
| 23 | 4Cl- | 0 | 2 |  | 135~136 |
| 24 | 4Cl- | 0 | 3 |  | 150~152 |
| 25 | 4F- | 0 | 1 |  | 150~151 |
| 26 | 4F- | 1 | 1 |  | 213~215 |

| 実施例 No | X | m | n | R | 融点 (℃) |
|-----------|---------------------|---|---|---|---------|
| 27 | 4F- | 0 | 1 |  | 168~169 |
| 28 | 4F- | 1 | 1 |  | 183~185 |
| 29 | 4F- | 0 | 2 |  | 157~158 |
| 30 | 4F- | 0 | 3 |  | 162~163 |
| 31 | 4F- | 0 | 2 |  | 120~122 |
| 32 | 4CH ₃ O- | 0 | 1 |  | 吸湿性結晶 |
| 33 | 4CH ₃ O- | 1 | 1 |  | 177~178 |
| 34 | 4CH ₃ O- | 1 | 1 |  | 185~186 |
| 35 | 4CH ₃ O- | 1 | 1 |  | 177~179 |

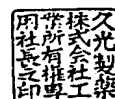
特開昭64-40467(5)

| 実施例 No | X | m | n | R | 融点(℃) |
|-----------|---------------------|---|---|---|---------|
| 36 | 4CH ₃ O- | 0 | 1 |  | 139~140 |
| 37 | 4CH ₃ O- | 1 | 1 |  | 190~192 |
| 38 | 4CH ₃ O- | 0 | 2 |  | 吸湿性結晶 |
| 39 | 4CH ₃ O- | 1 | 2 |  | 157~158 |
| 40 | 4CH ₃ O- | 0 | 2 |  | 143~144 |
| 41 | 4CH ₃ O- | 1 | 3 |  | 155~158 |
| 42 | 4CH ₃ O- | 0 | 3 |  | 90~92 |

本発明化合物は、顕著な抗潰瘍作用及び抗炎症作用を有し、又、副作用が少なく安全であることが判明した。

従って、本発明の化合物は抗潰瘍剤又は抗炎症剤として医薬上有用な化合物である。

特許出願人 久光製薬株式会社
代表者 中富博隆



発明の効果

抗潰瘍及び抗炎症における種々の薬理実験より

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.